

В.Д. ШИЩУК <sup>1</sup>, С.И. РЕДЬКО <sup>1</sup>, М.Н. ОГИЕНКО <sup>2</sup>,  
Д.В. ОВЕЧКИН <sup>1</sup>, Л.В. ТОМИН <sup>1</sup>



## НАРУШЕНИЯ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗА ПРИ ДЕГИДРАТАЦИИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Сумский государственный университет <sup>1</sup>,  
Сумская городская клиническая больница № 5 <sup>2</sup>, г. Сумы,  
Украина

**Цель.** Изучение особенностей репаративного остеогенеза длинной трубчатой кости крыс при изоосмолярной дегидратации организма средней степени тяжести, определение возможности коррекции морфофункциональных изменений, вызванных обезвоживанием, при помощи препарата актовегин.

**Материал и методы.** У крыс-самцов линии Wistar в контрольной (n=21) и экспериментальной (n=21) группах травма моделировалась путем нанесения дырчатого дефекта в средней трети диафиза обеих большеберцовых костей. Дегидратация средней степени моделировалась путем полного лишения животных питьевого рациона на 6-7 суток до утраты веса на 6-10%. В экспериментальной группе препарат актовегин вводился внутримышечно в дозе 2 мг через одни сутки. Введение препарата начиналось сразу после нанесения травмы и продолжалось до окончания эксперимента. На 3-и, 15-е и 24-е сутки для изучения морфологических изменений в регенерате большеберцовой кости крыс проводились гистологическое исследование участка дефекта, морфометрия гистологических препаратов и растровая электронная микроскопия.

**Результаты.** Изоосмолярная дегидратация средней степени приводила к нарушению клеточных и тканевых соотношений в участке повреждения, что замедляло процессы репаративной регенерации кости, не меняя при этом стадийность их течения. В результате полноценная костная мозоль не успевала сформироваться в общепринятые сроки. Актовегин стимулировал репаративную регенерацию кости, изменялось соотношение тканевых компонентов регенерата, увеличивалась площадь и улучшались качественные свойства грубоволокнистой и пластинчатой костных тканей по сравнению с показателями животных со средней степенью обезвоживания в контрольной группе. Отмечено увеличение общей площади и диаметра сосудов.

**Заключение.** Использование препарата актовегин позволило создать условия для оптимизации кровообращения в поврежденном сегменте, что ускорило процессы перестройки и созревания костных структур, приводя к формированию полноценной костной мозоли.

*Ключевые слова:* актовегин, дегидратация, костная мозоль, морфометрия, растровая микроскопия

**Objective.** To study reparative osteogenesis features in a long tubular bone of rats with moderate isoosmolar dehydration and the determination of the possibility to correlate the morphofunctional changes, caused by dehydration using the drug Actovegin.

**Methods.** In male Wistar rats in the control (n=21) and experimental (n=21) groups, the trauma was simulated by applying a perforated defect in the middle third of the both tibia bones diaphysis. Moderate dehydration was achieved by total water deprivation for 6-7 days until 6-10% animal weight loss was reached. In the experimental group, Actovegin was administered 2 mg intramuscularly every other day. The introduction of the drug began immediately after the injury and continued until the end of the experiment. On the 3rd, 15th and 24th day, histological examination, morphometry and scanning electron microscopy was carried out to study morphological changes in rat tibial reclaims.

**Results.** Moderate isoosmolar dehydration caused a disruption of cellular and tissue balance which slowed down the bone regeneration process without changing the staging of their course. As a result, a normal bone callus did not have time to form in expected terms. Actovegin stimulated the reparative bone regeneration, the ratio of tissue components of the regenerate changed, the area increased and the qualitative properties of coarse-fiber and lamellar bone tissues were improved in comparison with the indices of animals in the control group. An increase in the total area and diameter of the vessels in the regenerate was registered.

**Conclusions.** The use of the drug Actovegin permitted to optimize the blood circulation in the damaged segment and to accelerate the processes of bone restructuring and maturation resulting in the formation of a full-blown bone callus.

*Keywords:* actovegin, dehydration, bony callus, morphometry, raster microscopy

Novosti Khirurgii. 2018 Sep-Oct; Vol 26 (5): 526-534

Disturbances of Reparative Osteogenesis in the Hypovolemia  
and their Correction in Experiment

V.D. Shyshchuk, S.I. Redko, M.N. Ogienko, D.V. Ovechkin, L.V. Tomin

The articles published under CC BY NC-ND license



### Научная новизна статьи

Впервые изучено влияние препарата актовегин на репаративные процессы в костной ткани при изоосмолярной дегидратации средней степени тяжести в эксперименте на крысах. Установлено, что использование препарата приводило к увеличению диаметра сосудов и площади микроциркуляторного русла соответственно. Актовегин, улучшая микроциркуляцию в поврежденном участке кости, ускорял процессы перестройки и созревания костных структур. Применение препарата способствовало скорейшему формированию полноценной костной мозоли.

### What this paper adds

For the first time, the effect of the drug Actovegin on the reparative processes in bone tissue during moderate isoosmolar dehydration has been studied in the experiment on rats. It has been found out that the use of the drug led to an increase in the diameter of the vessels and the area of the microvasculature, respectively. Actovegin, improving microcirculation in the damaged area of the bone, accelerated the processes of restructuring and maturation of bone structures. The use of the drug contributed to the early formation of a full-fledged bone callus.

### Введение

Непрекращающиеся исследования репаративного остеогенеза обусловлены значительной распространенностью переломов костей, особенно травматического генеза. Ожидается, что при текущих тенденциях патологии к 2025 году количество переломов в Европе достигнет 4,5 млн. в год [1].

Одной из основных проблем репарации и регенерации костной ткани является нарушение микроциркуляции, особенно на фоне обезвоживания, что в целом приводит к гипоксии и нарушению метаболизма клетки [2]. Предполагается, что препараты, активирующие обмен веществ в условиях, ограничивающих нормальные функции энергетического метаболизма, таких как гипоксия, могут благотворно влиять на остеогенез поврежденной кости. Для исследования данного предположения использовали препарат актовегин — биологический препарат, который представляет собой депротеинизированный экстракт (гемодериват), получаемый путем ультрафильтрации из крови телят. Существуют исследования, утверждающие, что при действии актовегина улучшается перенос глюкозы через плазматическую мембрану и поглощение кислорода тканями, что может привести к аэробному окислению, которое обеспечивает клетке доступ к большему количеству энергии и потенциально усиливает ее функцию [3]. Также предполагается, что актовегин влияет на функции эндотелия путем активации протеасом и на регуляцию метаболических процессов в клетках, что приводит к улучшению контроля качества белка, усиленному энергетическому обмену и повышенной устойчивости к окислительному стрессу [4]. Было доказано заметное влияние актовегина на митохондриальную окислительную функцию в скелетных мышцах человека, предполагается эргогенный эффект препарата [5]. Однако иное исследование отрицает эргогенные свойства актовегина [6].

Проведенные мультицентровые рандомизированные клинические исследования доказывают эффективность данного препарата в профилактике и лечении орального мукозита при химиотерапии назофарингеальной карциномы [7], а также в лечении постинсультных когнитивных нарушений [8].

Данных об исследовании влияния актовегина на репаративную регенерацию костной ткани в литературе не найдено.

**Цель.** Изучение особенностей репаративного остеогенеза длинной трубчатой кости крыс при изоосмолярной дегидратации организма средней степени, определение возможности коррекции морфофункциональных изменений, вызванных обезвоживанием, при помощи препарата актовегин.

### Материалы и методы

Постановка эксперимента проводилась на 42 крысах-самцах линии Wistar в возрасте 4 месяцев со средним весом 180–200 г. Отбор к исследованию осуществляли путем внешнего осмотра и оценки двигательной активности животных. До эксперимента крысы содержались на обычном питьевом и пищевом рационе в стандартных условиях вивария. Сформировали 2 группы: первая (контрольная) — со средней степенью обезвоживания ( $n=21$ ), вторая (экспериментальная) — животные, которым проводилась попытка коррекционной терапии структурных изменений, вызванных средней степенью дегидратации, препаратом актовегин ( $n=21$ ).

Дегидратация средней степени моделировалась путем полного лишения животных питьевого рациона на 6–7 суток до утраты веса на 6–10 % по А.Д. Соболевой [9]. В качестве еды крысы получали гранулированный комбикорм. Препарат актовегин вводился внутримышечно в дозе 2 мг через одни сутки до момента выведения крыс из эксперимента. Всем животным травма моделировалась путем нанесения

дырчатого дефекта в средней трети диафиза обеих большеберцовых костей стоматологическим бором диаметром 2 мм в асептических условиях операционной под внутримышечным кетаминным наркозом. После завершения срока исследования проводили декапитацию крыс под эфирным наркозом на 3-и, 15-е и 24-е сутки согласно стадиям регенерации по Н.А. Коржу и Н.В. Дедух [10] (по 7 животных из каждой группы), после чего у подопытных изымали большеберцовую кость для дальнейшего исследования.

Структурно-метаболические проявления репаративного остеогенеза изучали с помощью следующих методов: гистологическое исследование участка дефекта, морфометрия гистологических препаратов, растровая электронная микроскопия.

Для приготовления гистологических препаратов выделяли место костной мозоли, которое фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, проводили декальцинирование в растворе трилона Б в течение двух месяцев, обезжизняли в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин. Готовили гистологические срезы толщиной 10-12 мкм и окрашивали их гематоксилин-эозином и по Романовскому-Гимзе. Полученные препараты изучали с помощью светового микроскопа "OLIMPUS HS-2".

Морфометрические исследования проводили с помощью компьютерных программ "Видео Тест 5,0" и "Видео размер 5,0". Через 3 дня после нанесения дефекта изучался клеточный состав регенерата в виде процента отдельных популяций клеток от их общего количества в участке дефекта. Проводился подсчет фибробластов, макрофагов, лимфоцитов, плазмоцитов, нейтрофилов и малодифференцированных клеток (МДК). В гистологических препаратах, полученных в более поздние сроки репаративного остеогенеза, проводилось определение процентного содержания грануляционной, фиброретикулярной, грубоволокнистой и пластинчатой костной ткани. Выполнялось измерение толщины костных трабекул на периферии и в центральном участке дефекта, а также общей площади сосудов в регенерате и их среднего диаметра [11].

В ходе эксперимента изучали морфологические характеристики регенерата большеберцовой кости крыс методом растровой электронной микроскопии с помощью электронного микроскопа РЕММА-102. Чтобы улучшить визуальные свойства препарата, его напыляли серебром в вакуумной установке типа ВУП-5.

## Этика

Экспериментальные исследования проводились в соответствии с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1986), Хельсинкской декларацией Генеральной ассамблеи Всемирной медицинской ассоциации (2000) и Законом Украины 3447-IV от 21.02.2006 «О защите животных от жестокого обращения».

## Статистика

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы PSPP 1.0.1 (GNU). Применена непараметрическая описательная статистика. Рассчитывались медиана (Me), 25% и 75% процентиля. Для оценки статистической значимости разности величин использовали критерий Манна-Уитни и критерий  $\chi^2$  Пирсона. Выбранная мощность в исследовании — 80%. Если уровень значимости (p) был меньше или равен 0,05, то нулевую гипотезу с вероятностью 95% отвергали.

## Результаты

### 1-я группа – контрольная

На 3-и сутки наблюдения у животных с дегидратацией средней степени большая часть дефекта была заполнена кровяным сгустком, состоящим из остатков некротизированных тканей, нитей фибрина, эритроцитов и лимфоцитов. Провоспалительный пул клеток имел тенденцию к численному увеличению. Учитывая уменьшение количества фибробластов и макрофагов как основных элементов в формировании кости, можно предположить дальнейшее нарушение процессов репаративного остеогенеза.

Преобладала незрелая грануляционная ткань с тонкостенными капиллярами.

При исследовании кости методом растровой электронной микроскопии на 3-и сутки четко визуализировался дефект округлой формы с однородным составом (рис. 1). Обнаруживались эритроциты как основной клеточный элемент гематомы.

Основными гистоструктурами регенерата на 15-у сутки эксперимента являлись фиброретикулярная и грубоволокнистая костная ткани. В этот период микроскопически еще наблюдались небольшие очаги гематомы (рис. 2).

Определялись участки незрелой грануляционной ткани, что является не характерным

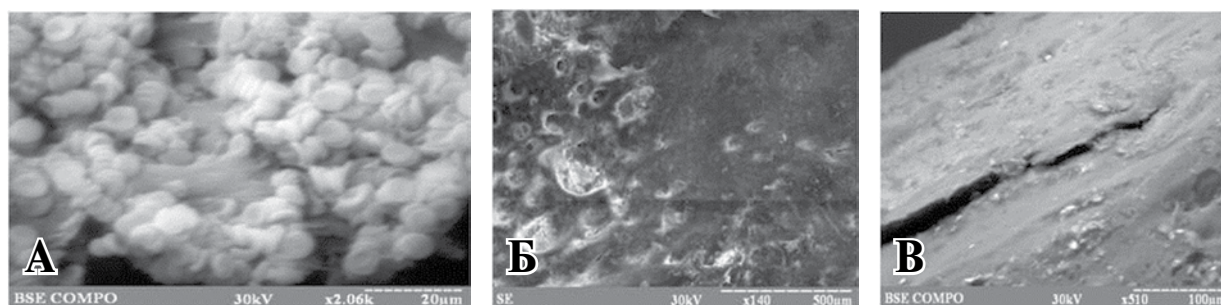


Рис. 1. Сканограмма поверхности травмированной кости крысы в условиях общей дегидратации средней степени через 3 (А), 15 (Б), 24 (В) суток после нанесения дефекта. Ув.  $\times 2060$ ,  $\times 140$ ,  $\times 510$ .

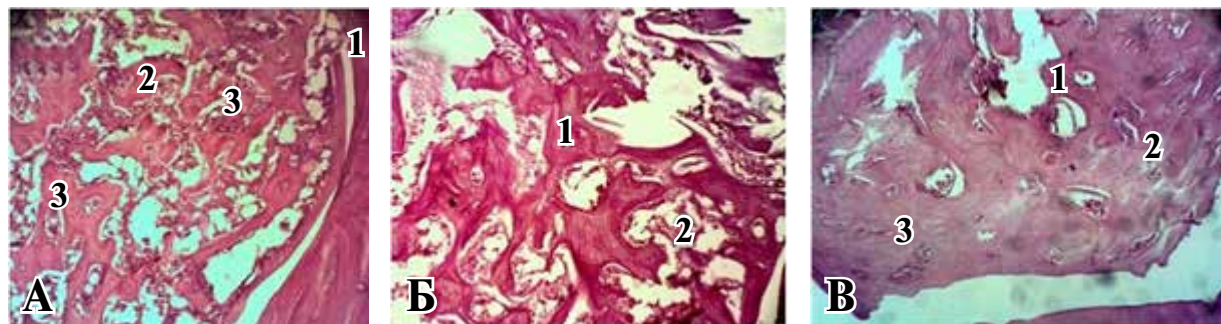


Рис. 2. Регенерат диафиза большеберцовой кости крысы в условиях общей дегидратации средней степени на 3-и сутки (А: 1 – «материнская» кость; 2 – грубоволокнистая костная ткань; 3 – фиброретикулярная ткань), 15-е сутки (Б: 1 – костные трабекулы грубоволокнистой ткани; 2 – фиброретикулярная ткань), 24-е сутки (В: 1 – грубоволокнистая костная ткань; 2 – пластинчатая костная ткань; 3 – остеон) после нанесения перелома. Окраска – гематоксилин-эозин. Ув.  $\times 400$ .

для данной стадии репаративного остеогенеза и свидетельствует о процессах дисрегенерации. Остеогенный компонент представлен незначительным количеством остеобластов и фибробластами.

При исследовании регенерата методом растровой электронной микроскопии выявлялись трабекулы новообразованной костной ткани, имеющие петлистое строение, в промежутках между которыми визуализировались прослойки фиброретикулярной ткани. Трабекулы были утончены, но увеличены в объеме за счет их периферийного роста. Местами между трабекулами имелись разрывы.

На 24-е сутки при изотонической дегидратации средней степени зона дефекта была заполнена грубоволокнистой и пластинчатой костной тканями. В регенерате между трабекулами грубоволокнистой костной ткани определялись остатки фиброретикулярной ткани. Трабекулы размещались в разном направлении, имели истончение как на периферии, так и в центре. Лишь кое-где на их поверхности наблюдались остеобласты. Остеоны пластинчатой ткани местами не определялись и имели нарушенную структуру. Изменения тканевого состава свидетельствуют о задержке развития костной мозоли. Содержание остеобластов в грубоволокнистой костной ткани было мини-

мальным. Наблюдалась резорбция грубоволокнистой ткани.

При растровой микроскопии на 24-е сутки можно было увидеть однородную плотную массу, заполняющую участок дефекта. Ее структурными элементами являлись остеоны пластинчатой ткани, между которыми местами встречались участки резорбции и утонченные трабекулы грубоволокнистой костной ткани. Между трабекулами местами встречались разрывы. В некоторых участках имелись нарушения сращения зоны перелома с материнской костью.

## 2-я группа – экспериментальная

На 3 сутки эксперимента в условиях использования актовегина, по сравнению с первой группой, происходило увеличение уровня фибробластов на 5,24% ( $p < 0,05$ ), макрофагов на 7,1% ( $p < 0,05$ ) с одновременным уменьшением количества лимфоцитов на 1,62% ( $p < 0,05$ ), плазмочитов на 6,28% ( $p < 0,05$ ) и нейтрофилов на 11,33% ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

При гистологическом исследовании определялся дефект кости, заполненный кровяным сгустком. В гематоме наблюдались тяжи фибрина, обломки поврежденной кости.

При изучении регенерата методом растровой электронной микроскопии картина его





**Рис. 3.** Сравнительная характеристика клеточного состава большеберцовой кости крыс на 3-и сутки (анализ популяции клеток в зоне регенерата относительно общего количества клеток в области перелома в процентах). МДК — малодифференцированные клетки.

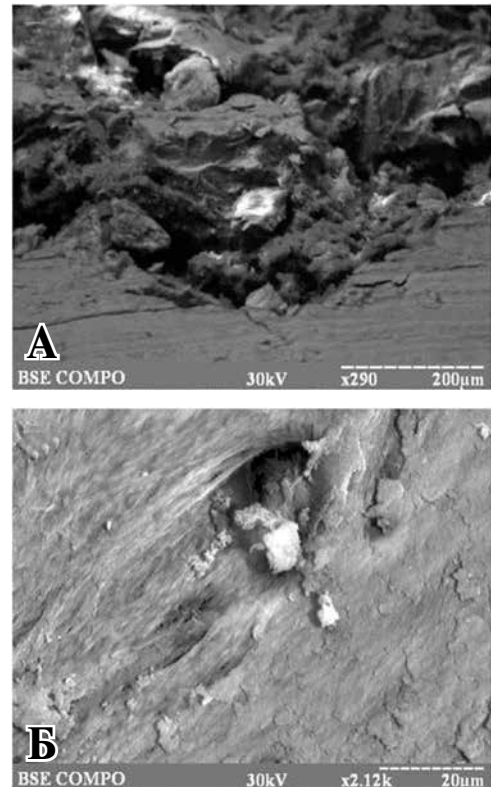
была сходной с таковой у животных контрольной группы и представляла собой однородное вещество, которое заполняло все содержимое дефекта.

На 15-е сутки наблюдения у животных, которые получали актовегин, в гистоструктуре регенерата преобладающей являлась грубоволокнистая костная ткань. По сравнению с показателями животных первой группы ее площадь была больше на 17,1% ( $p < 0,05$ ), а толщина костных перекладин по периферии больше на 16,39% ( $p < 0,05$ ). Промежутки между костными трабекулами выполнены фиброретикулярной костной тканью. Площадь пластинчатой костной ткани больше по сравнению с показателями первой группы на 16,43% ( $p < 0,05$ ). Отсутствие грануляционной ткани, остатки которой обнаружены при дегидратации, в регенерате данного срока свидетельствовало о положительном влиянии актовегина на течение процессов регенерации костной ткани.

При исследовании методом растровой электронной микроскопии визуализировалось явное улучшение структуры регенерата этого срока по сравнению с контрольной группой. Происходило увеличение толщины трабекул, пространство между которыми было значительно уменьшено. Кроме того, наблюдалось меньше разрывов между костными трабекулами грубоволокнистой костной ткани (рис. 4).

На 24-е сутки наблюдения регенерат был представлен костными трабекулами грубоволокнистой костной ткани (рис. 5), толщина которых по сравнению с показателями первой группы животных больше на 14,29% ( $p < 0,05$ ) в центре и на 11,26% ( $p < 0,05$ ) на периферии.

Данная морфологическая картина могла свидетельствовать о положительном влиянии актовегина на процессы репаративного остео-



**Рис. 4.** Сканограмма поверхности травмированной кости крысы в условиях общей дегидратации средней степени в условиях применения актовегина через 15 (А) и 24 (Б) суток после нанесения дефекта. Ув.  $\times 290$ ,  $\times 2120$ .

генеза. Образовавшаяся пластинчатая костная ткань представлена активными остеонами, количество разрывов между которыми меньше по сравнению с контрольной группой. Площадь пластинчатой ткани увеличена на 23,25% ( $p < 0,05$ ), показатели общей площади сосудов и их диаметр — на 13,18% ( $p < 0,05$ ) и 8,15% ( $p < 0,05$ ) (рис. 6).

При гистоморфометрии отметили большую толщину трабекул в центре и по периферии регенерата большеберцовых костей крыс во 2-й группе на 15-е и 24-е сутки исследования ( $p < 0,05$ ). Также при оценке среднего диаметра кровеносных сосудов и общей площади кровеносных сосудов зафиксировали более развитую васкуляризацию регенерата во 2-й группе. Так, в экспериментальной группе величины данных показателей были большими в сравнении с контрольной группой на всех сроках наблюдения ( $p < 0,05$ ) (таблица).

На 24-е сутки методом растровой электронной микроскопии во 2-й группе определялся регенерат, основной составляющей которого являлись пластинчатая и грубоволокнистая костные ткани. Сращение зоны перелома с участком материнской кости было практически без разрывов.

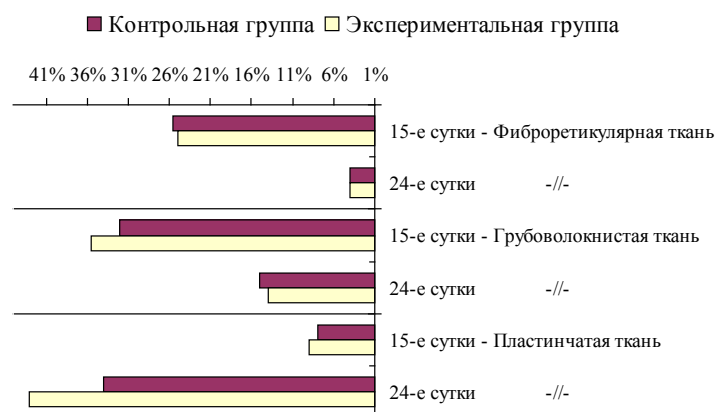


Рис. 5. Изменения морфометрических показателей регенерата большеберцовой кости крыс на 15-е и 24-е сутки исследования.

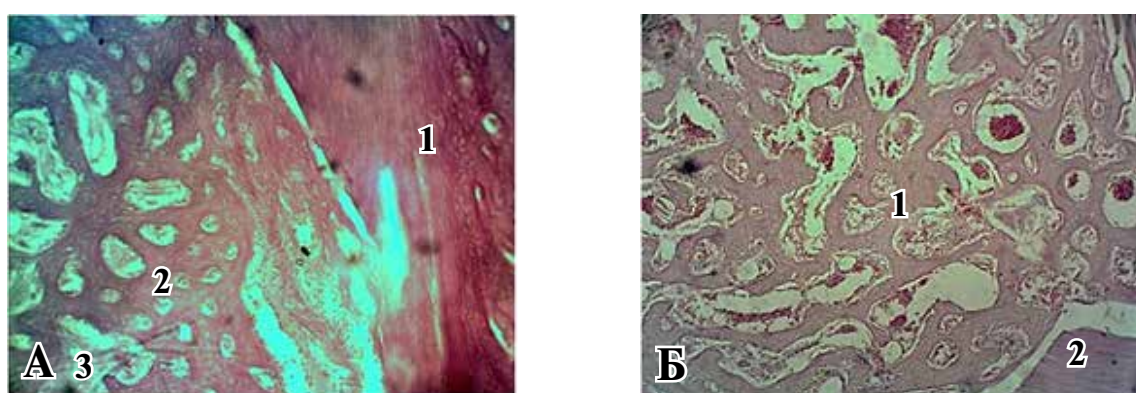


Рис. 6. Регенерат диафиза большеберцовой кости крысы в условиях общей дегидратации средней степени при применении актовегина на 15-е сутки (А: 1 – «материнская» кость; 2 – грубоволокнистая костная ткань; 3 – фиброретикулярная ткань.) и 24-е сутки (Б: 1 – грубоволокнистая костная ткань; 2 – «материнская» кость) после нанесения перелома. Окраска – гематоксилин-эозин. Ув.  $\times 400$ .

Таблица

Гистоморфометрия регенерата большеберцовых костей крыс							
	Сутки	Группа	Me	25-75 процентиль	min	max	U, p
Толщина трабекул в центре, мкм	15	1-я	20,9	20,7-21,4	20,3	21,5	0,034
		2-я	21,6	21,3-22,0	20,7	22,3	
	24	1-я	43,8	42,5-44,3	42,3	44,6	0,025
		2-я	44,7	44,1-45,2	43,2	45,4	
Толщина трабекул по периферии, мкм	15	1-я	6,1	4,8-7,2	3,8	7,3	0,035
		2-я	8,0	7,1-8,1	5,6	8,6	
	24	1-я	16,8	15,3-17,5	15,2	17,9	0,04
		2-я	17,9	17,3-18,3	17,0	18,6	
Средний диаметр кровеносных сосудов, мкм	15	1-я	7,1	6,8-7,2	6,5	7,3	0,04
		2-я	7,4	7,2-7,5	7,1	7,7	
	24	1-я	8,9	8,4-9,3	8,3	9,3	0,029
		2-я	9,4	9,1-9,6	8,8	9,7	
Площадь кровеносных сосудов, мкм <sup>2</sup>	15	1-я	423,9	420,7-424,3	420,3	425,8	0,035
		2-я	428,3	424,6-431,5	420,2	432,1	
	24	1-я	233,2	227,1-236,3	221,6	240,5	0,025
		2-я	241,6	234,5-249,1	231,7	252,3	

Примечания: 1-я группа – контрольная, 2-я группа – экспериментальная; Me – медиана; min – минимальное значение выборки; max – максимальное значение выборки; U – критерий Манна-Уитни; p – уровень значимости.

## Обсуждение

Регенерация костной ткани является сложным процессом и связана, в первую очередь, с деятельностью клеточных элементов, которые мигрируют в зону перелома, размножаются, дифференцируются и обеспечивают образование тканей регенерата. Интенсивно размножающиеся клетки очень чувствительны к неблагоприятным факторам, что негативно сказывается на процессах регенерации [12].

В условиях нарушения водно-электролитного баланса развиваются нарушения функционирования костной ткани и механизмов регуляции репаративного остеогенеза.

Изоосмолярная дегидратация организма оказывала негативное влияние на процессы остеогенеза уже на начальных стадиях, что проявлялось в дисбалансе клеточного состава регенерата (уменьшение фибробластов и макрофагов), однако уровень нейтрофилов увеличивался. Клеточный дисбаланс в дальнейшем способствовал нарушению гистологического строения на следующих этапах регенерации. Признаками этого являлись замедление реорганизации гематомы, увеличение содержания грубоволокнистой и уменьшение пластинчатой костной тканей. О нарушении остеогенеза свидетельствовало наличие остатков грануляционной ткани на 15-е сутки и фиброретикулярной — на 24-е сутки.

Применение лекарственного средства актовегин в качестве корректора морфофункциональных изменений в условиях изотонической дегидратации средней степени оказывало положительное влияние на ход процессов остеогенеза. Актовегин стимулировал репаративную регенерацию кости, в результате чего менялось соотношение тканевых компонентов регенерата, нивелировалась фиброретикулярная ткань, увеличивалась площадь и улучшались качественные свойства грубоволокнистой и пластинчатой костных тканей по сравнению с показателями животных со средней степенью обезвоживания. Площадь грубоволокнистой и пластинчатой костных тканей увеличилась на 17,1% ( $p < 0,05$ ) и 14,33% ( $p < 0,05$ ) на 15-е сутки.

Одной из самых важных и лимитирующих составляющих репаративного остеогенеза является степень васкуляризации новообразованных тканей. При использовании актовегина на 15-е и 24-е сутки показатели диаметра и общей площади сосудов больше, чем в группе контроля (таблица).

Итак, репаративный остеогенез является многофазным процессом, который имеет стадийно-зональные и временные характери-

стики, а повреждение течения любой из его фаз вследствие нарушения функций организма может привести к задержке сращения перелома в целом.

## Выводы

1. Изоосмолярная дегидратация средней степени приводила к нарушению клеточных и тканевых соотношений в регенерате, что замедляло процессы репаративной регенерации кости, не меняя при этом стадийность их течения. В результате полноценная костная мозоль не успевала сформироваться в общепринятые сроки, характерные для организма с нормальным водным балансом.

2. Использование препарата актовегин позволяло создать условия для оптимизации кровообращения в поврежденном сегменте, что ускоряло процессы перестройки и созревания костных структур, приводя к формированию полноценной костной мозоли.

3. Необходимо дальнейшее изучение воздействия препарата актовегин на течение репаративного остеогенеза в клинических условиях.

## Финансирование

Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований Сумского государственного университета.

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

## Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено комитетом по биоэтике Сумского государственного университета.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Hernlund E, Svedbom A, Ivergerd M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Junsson B, Kanis JA. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8:136. doi: 10.1007/s11657-013-0136-1
2. Малиновский ЕЛ, Надыров ЭА, Николаев ВИ. Оптимизация репаративного остеогенеза при политравме. *Новости Хирургии*. 2011;19 (5):17-22. [http://www.surgery.by/pdf/full\\_text/2011\\_5\\_3\\_ft.pdf](http://www.surgery.by/pdf/full_text/2011_5_3_ft.pdf)

3. Gulevsky AK, Abakumova YS, Moiseyeva NN, Ivanov YG. Influence of cord blood fraction (below 5 kDa) in reparative processes during subchronic ulcerative gastropathy. *Ulcer*. 2011(2011):1-9. doi: 10.1155 / 2011/214124
4. Stelmakh A, Abrahamovych O, Cherkas A. Highly purified calf hemodialysate (Actovegin®) may improve endothelial function by activation of proteasomes: a hypothesis explaining the possible mechanisms of action. *Med Hypotheses*. 2016 Oct;95:77-81. doi: 10.1016/j.mehy.2016.09.008
5. Søndergerd SD, Dela F, Helge JW, Larsen S. Actovegin, a non-prohibited drug increases oxidative capacity in human skeletal muscle. *Eur J Sport Sci*. 2016 Oct;16(7):801-7. doi: 10.1080/17461391.2015.1130750
6. Lee P, Nokes L, Smith PM. No effect of intravenous Actovegin® on peak aerobic capacity. *Int J Sports Med*. 2012 Apr;33(4):305-9. doi: 10.1055/s-0031-1291322
7. Wu SX, Cui TT, Zhao C, Pan JJ, Xu BY, Tian Y, Cui NJ. A prospective, randomized, multicenter trial to investigate Actovegin in prevention and treatment of acute oral mucositis caused by chemoradiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol*. 2010 Oct;97(1):113-18. doi: 10.1016/j.radonc.2010.08.003
8. Guekht A, Skoog I, Edmundson S, Zakharov V, Korczyn AD. ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin): A Randomized Controlled Trial to Assess the Efficacy of Actovegin in Poststroke Cognitive Impairment. *Stroke*. 2017 May;48(5):1262-1270. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014321
9. Соболева АД. Реакция клеток и тканей на обезвоживание. Новосибирск, СССР: Наука; 1975. 64 с.
10. Корж НА, Дедух НВ. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации (сообщ 1). *Ортопедия, Травматология и Протезирование*. 2006;(1):77-84.
11. Логоша АИ, Слисаренко АВ, Огиенко МН, Бумейстер ВИ, Приходько ОА. Репаративный остеогенез трубчатых костей в условиях нарушения водно-солевого обмена. *Georgian Medical News*. 2013;(10):80-86. <http://www.geomednews.org>
12. Oryan A, Monazzah S, Bigham-Sadegh A. Bone injury and fracture healing biology. *Biomed Environ Sci*. 2015 Jan;28(1):57-71. doi: 10.3967/bes2015.006

## REFERENCES

1. Hernlund E, Svedbom A, Ivergerd M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Junsson B, Kanis JA. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry

- Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8:136. doi: 10.1007/s11657-013-0136-1
2. Malinovskii EL, Nadyrov EA, Nikolaev VI. Optimizatsiia reparativnogo osteogeneza pri politravme. *Novosti Khirurgii*. 2011;19 (5):17-22. [http://www.surgery.by/pdf/full\\_text/2011\\_5\\_3\\_ft.pdf](http://www.surgery.by/pdf/full_text/2011_5_3_ft.pdf) (in Russ.)
3. Gulevsky AK, Abakumova YS, Moiseyeva NN, Ivanov YG. Influence of cord blood fraction (below 5 kDa) in reparative processes during subchronic ulcerative gastropathy. *Ulcer*. 2011(2011):1-9. doi: 10.1155 / 2011/214124
4. Stelmakh A, Abrahamovych O, Cherkas A. Highly purified calf hemodialysate (Actovegin®) may improve endothelial function by activation of proteasomes: a hypothesis explaining the possible mechanisms of action. *Med Hypotheses*. 2016 Oct;95:77-81. doi: 10.1016/j.mehy.2016.09.008
5. Søndergerd SD, Dela F, Helge JW, Larsen S. Actovegin, a non-prohibited drug increases oxidative capacity in human skeletal muscle. *Eur J Sport Sci*. 2016 Oct;16(7):801-7. doi: 10.1080/17461391.2015.1130750
6. Lee P, Nokes L, Smith PM. No effect of intravenous Actovegin® on peak aerobic capacity. *Int J Sports Med*. 2012 Apr;33(4):305-9. doi: 10.1055/s-0031-1291322
7. Wu SX, Cui TT, Zhao C, Pan JJ, Xu BY, Tian Y, Cui NJ. A prospective, randomized, multicenter trial to investigate Actovegin in prevention and treatment of acute oral mucositis caused by chemoradiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol*. 2010 Oct;97(1):113-18. doi: 10.1016/j.radonc.2010.08.003
8. Guekht A, Skoog I, Edmundson S, Zakharov V, Korczyn AD. ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin): A Randomized Controlled Trial to assess the efficacy of actovegin in poststroke cognitive impairment. *Stroke*. 2017 May;48(5):1262-1270. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014321
9. Soboleva AD. Reaktsiia kletok i tkanei na obezvozhivanie. Novosibirsk, SSSR: Nauka; 1975. 64 p. (in Russ.)
10. Korzh NA, Dedukh NV. Reparativnaia regeneratsiia kosti: sovremennyi vzgliad na problemu. Stadii regeneratsii (soobshch 1). *Ortopediia, Travmatologiiia i Protezirovaniie*. 2006;(1):77-84. (in Russ.)
11. Logosha AI, Slisarenko AV, Ogienko MN, Bumeister VI, Prihod'ko OA. Reparativnyi osteogenez trubchatykh kostei v usloviakh narusheniia vodno-solevogo obmena. *Georgian Medical News*. 2013;(10):80-86. <http://www.geomednews.org> (in Russ.)
12. Oryan A, Monazzah S, Bigham-Sadegh A. Bone injury and fracture healing biology. *Biomed Environ Sci*. 2015 Jan;28(1):57-71. doi: 10.3967/bes2015.006

## Адрес для корреспонденции

40018, Украина,  
г. Сумы, ул. Санаторная, 31,  
медицинский институт  
Сумского государственного университета,  
кафедра ортопедии и травматологии,  
тел. моб.: 380 066 08 27 869,  
e-mail: redko-03@ukr.net,  
Редько Сергей Иванович

## Address for correspondence

40018, Ukraine,  
Sumy, Sanatarnaya Str., 31,  
Medical Institute of Sumy State University,  
Department of Orthopedics  
and Traumatology,  
Tel. mob.: 380 066 08 27 869,  
e-mail: redko-03@ukr.net,  
Sergiy I. Redko



#### Сведения об авторах

Шишук Владимир Дмитриевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ортопедии и травматологии медицинского института, Сумский государственный университет, г. Сумы, Украина.

<https://orcid.org/0000-0003-3077-5651>

Редько Сергей Иванович, ассистент кафедры ортопедии и травматологии медицинского института, Сумский государственный университет, г. Сумы, Украина.

<https://orcid.org/0000-0001-8711-0429>

Огиенко Максим Николаевич, к.м.н., врач, Сумская городская клиническая больница № 5, г. Сумы, Украина.

<https://orcid.org/0000-0002-3208-4160>

Овечкин Денис Вячеславович, к.м.н., доцент кафедры ортопедии и травматологии медицинского института, Сумский государственный университет, г. Сумы, Украина.

<https://orcid.org/0000-0003-1969-9272>

Томин Любовь Васильевна, аспирант кафедры ортопедии и травматологии медицинского института, Сумский государственный университет, г. Сумы, Украина.

<https://orcid.org/0000-0002-7239-6388>

#### Information about the authors

Shyshchuk Volodymir D., MD, Professor, Head of the Department of Orthopedics and Traumatology of Medical Institute, Sumy State University, Sumy, Ukraine.

<https://orcid.org/0000-0003-3077-5651>

Redko Sergiy I., Assistant of the Department of Orthopedics and Traumatology of Medical Institute, Sumy State University, Sumy, Ukraine.

<https://orcid.org/0000-0001-8711-0429>

Ogienko Maksym N., PhD, Physician, Sumy City Clinical Hospital №5, Sumy, Ukraine.

<https://orcid.org/0000-0002-3208-4160>

Ovechkin Denys V., PhD, Associate Professor of the Department of Orthopedics and Traumatology of Medical Institute, Sumy State University, Sumy, Ukraine.

<https://orcid.org/0000-0003-1969-9272>

Tomin Lubov V., Post-Graduate Student of the Department of Orthopedics and Traumatology of Medical Institute, Sumy State University, Sumy, Ukraine.

<https://orcid.org/0000-0002-7239-6388>

#### Информация о статье

*Получена 24 октября 2017г.*

*Принята в печать 24 сентября 2018 г.*

*Доступна на сайте 31 октября 2018 г.*

#### Article history

*Arrived 24 October 2017*

*Accepted for publication 24 September 2018*

*Available online 31 October 2018*